

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE
DE LYON

Année 1965 - N° 18

TITRE DE LA THÈSE

CONSIDÉRATIONS SUR LE TRAITEMENT
DES SYMPATHOMES EMBRYONNAIRES

(A PROPOS DE LA STATISTIQUE DES SERVICES DE PÉDIATRIE
ET DU CENTRE LÉON-BÉRARD DE LYON)

THÈSE

présentée

à la Faculté mixte de Médecine et de Pharmacie de LYON

et soutenue publiquement le 10 Février 1965

pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par

Richard ROKITA

né le 25 Janvier 1939

à MONTCEAU-LES-MINES (Saône-et-Loire)

Année 1965 - N° 18

TITRE DE LA THÈSE

**CONSIDÉRATIONS SUR LE TRAITEMENT
DES SYMPATHOMES EMBRYONNAIRES**

(A PROPOS DE LA STATISTIQUE DES SERVICES DE PÉDIATRIE
ET DU CENTRE LÉON-BÉRARD DE LYON)

THÈSE

présentée

à la Faculté mixte de Médecine et de Pharmacie de LYON

et soutenue publiquement le 10 Février 1965

pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par

Richard ROKITA

né le 25 Janvier 1939

à MONTCEAU-LES-MINES (Saône-et-Loire)



PERSONNEL de la FACULTE

Doyens honoraire :

M. J. LEPINE - Membre de l'Institut

M. H. HERMANN - Correspondant de l'Institut

Doyen : M. J.F. CIER

Assesseurs : MM. M. LEVRAT
L. REVOL

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. COLLET, GUIART, PATEL, LEPINE, TRILLAT, MOURIQUAND, MAZEL, GARIN, GATE, MARTIN,
GABRIELLE, SANTY, DUCLOS, GUILLEMINET, HERMANN, ROCHET, POLLOSSON.

PROFESSEURS

MM. CIBERT	Clinique urologique
PONTHUS (détaché à Beyrouth)	Physique biologique
DECHAUME	Clinique Neuro-psychiatrique et d'Hygiène mentale
CHAMBON	Chimie organique et toxicologie
WERTHEIMER	Clinique chirurgicale P
PAUPERT-RAVAULT	Clinique médicale B
FROMENT	Clinique et prophylaxie cardio-vasculaires
CROIZAT	Clinique médicale C
ENSELME	Chimie biologique et médicale
MALLET-GUY	Clinique chirurgicale A
REVOL	Pharmacie galénique
PIGEAUD	Clinique obstétricale
BOURRET	Médecine du travail
LEVRAT	Clinique médicale A
SOHIER	Hygiène et action sanitaire et sociale
NETIEN	Botanique et cryptogamie
BERTRAND	Clinique chirurgicale C
BADINAND	Chimie analytique pharmaceutique
DREVON	Pharmacie chimique et pharmacologie
ROCHE	Médecine légale et déontologie
COUDERT	Parasitologie et pathologie exotique
MOUNIER-KUHN	Clinique d'Oto-rhino-laryngologie et d'audio-phonologie
PAUFIQUE	Clinique ophtalmologique
THIERS	Clinique de dermatologie, syphiligraphie et allergologie
BRUN	Clinique de pneumo-phtisiologie
CREYSSEL	Clinique chirurgicale orthopédique et traumatologique

MM. DARGENT

GUICHARD

GIRARD Paul

LATARJET

PEYCELON

GIRARD Marcel

VACHON

GALY

PAPILLON

JEUNE

GONIN

MONNET

BANSILLON

CHATONNET

GUINET

TRILLAT

FREIDEL

MARION Joseph

DORCHE

DUMONT Louis

PERROT

CIER J.F.

PERRIN J.

MICHAUD Pierre

X.....

X.....

X.....

X.....

Clinique carcinologique

Anatomie pathologique

Pathologie générale et expérimentale

Anatomie

Pathologie chirurgicale

Clinique médicale D

Pathologie médicale

Physio-pathologie des voies respiratoires

Radiologie

Clinique médicale Infantile et Hygiène du 1er âge

Hydrologie thérapeutique, climatologie et écologie sociale

Bactériologie

Physiologie et pathologie obstétricales

Physiologie B

Clinique endocrinologique

Clinique de chirurgie orthopédique

Clinique stomatologique

Clinique de chirurgie et d'orthopédie infantiles

Matière médicale et législation pharmaceutique

Histologie et embryologie

Chimie

Physiologie A

Thérapeutique chirurgicale et chirurgie opératoire

Clinique de Chirurgie cardiaque

Clinique des maladies infectieuses

Biologie médicale et pharmacodynamie

Clinique gynécologique

Thérapeutique

PROFESSEURS A TITRE PERSONNEL

MM. BERGER

BERTOYE

MANSUY

COLLET

SARROUY

LACROIX

LIARAS

LECUIRE

REVOL

GOINARD

CIER André

PONT Maurice

Physique nucléaire appliquée à la médecine

Bactériologie

Neuro-chirurgie

Chimie générale et pharmaceutique

Clinique de pédiatrie et puériculture

Hygiène et climatologie

Clinique chirurgicale propédeutique

Neuro-chirurgie

Médecine générale

Thérapeutique chirurgicale

Pharmacie chimique et pharmacologie

Médecine générale

PROFESSEURS SANS CHAIRE

MM. ROMAN

FEROLDI

MORET

ODDOUX

de SOLLIERS

DESPIERRES

TOLOT

GARIN

Parasitologie

Anatomie pathologique

Physique biologique

Botanique et cryptogamie

Chimie analytique

Médecine générale

Médecine du travail

Parasitologie

MAITRES DE CONFERENCES- AGREGES TITULAIRES

MM. CREYSSEL Roger	Chimie biologique
THIVOLET	Hygiène
PINET	Electro-radiologie
GUYOTAT	Neuro-psychiatrie
DESCOTES	Chirurgie générale
JOUVET	Pathologie expérimentale
PEYRIN	Physique biologique
TOMMASI	Anatomie pathologique
BUFFARD	Electro-radiologie
LEJEUNE	Médecine générale et thérapeutique
de MOURGUES F.	Stomatologie
NAUSSAC	Maladies infectieuses
REBOUILLAT	Chirurgie générale
ROMAGNY	Pédiatrie
DELAHAYE	Médecine générale
DELEUZE	Anesthésiologie
GIRAUD	Electro-radiologie diagnostic et thérapeutique
MICHEL	Anesthésiologie
FRANCOIS	Pédiatrie et puériculture
MICHOULIER	Chirurgie générale
COLOMB	Dermatologie
LAMBERT	Médecine générale
FRIES	Médecine générale
GILLY	Pédiatrie
ROBERT	Médecine générale
BETHENOD	Pédiatrie
GERMAIN	Immunologie, sérologie, hématologie
LARBRE	Pédiatrie
SOUSTELLE	Chirurgie générale
VIALA	Médecine générale
VINCENT	Bactériologie, parasitologie, virologie
KALB	Pneumo-phtisiologie

MAITRES DE CONFERENCES- AGREGES STAGIAIRES

MM. FAVRE-GILLY	Hématologie
GIROD	Histologie et embryologie
GRAS	Chimie biologique
MALLEIN	Chimie analytique
RIFFAT	Hygiène
FAUCON	Biologie médicale et pharmacodynamie
FLANDROIS	Physiologie
VIALLIER-RAYANRD	Bactériologie
ROLLET	Pharmacie galénique

AGREGES EN EXERCICE

MM. BONAMOUR	Ophtalmologie
COLIN	Médecine légale
de MOURGUES Georges	Chirurgie générale
DEVIC	Médecine générale
DUMONT Martial	Obstétrique

MM. DURAND
FRANCILLON
SAUBIER
SCHOTT
ALLEGRE
CHASSARD
FAYSSE
GAILLARD
GARDE
HUGONNIER
MARET
MORNEX
NORMAND
FERRIN André
DUMAS
GARMIER
NOEL
SCHNEPP

Urologie
Chirurgie générale
Chirurgie générale
Neuro-psychiatrie
Neuro-chirurgie
Electro-radiologie
Orthopédie
Oto-rhino-laryngologie
Médecine générale
Ophtalmologie
Chirurgie générale
Médecine générale
Médecine générale
Médecine générale
Stomatologie
Obstétrique
Médecine générale
Orthopédie

Examineurs de la Thèse :

Président : M. le Professeur DARGENT

Assesseurs : MM. le Professeur PAPILLON

le Professeur Agrégé FRANCOIS

le Professeur Agrégé LARBRE

A MON PERE ET A MA MERE

Avec ma reconnaissance éternelle
et ma très grande affection.

A MA FEMME ET A MON FILS

Avec toute ma tendresse.

A MON FRERE

A MA FAMILLE

A TOUS LES MIENS

A MES AMIS

A NOTRE PRESIDENT DE THESE

Monsieur le Professeur DARGENT

Il nous a fait le grand honneur
d'accepter la présidence de cette thèse
Nous le remercions et lui exprimons
notre admiration et notre profond
respect .

A NOS JUGES

Monsieur le Professeur PAPILLON

Nous savons l'intérêt qu'il porte
aux questions exposées dans cette thèse.
Nous le remercions de l'attention qu'il
nous a témoigné en acceptant de nous
honorer de sa présence dans ce jury .

Monsieur le Professeur Agrégé FRANCOIS

Nous lui exprimons notre gratitude
et nos sincères remerciements pour avoir
accepté d'être de nos juges.

Monsieur le Professeur Agrégé LARBRE

Nous lui sommes reconnaissant de
la grande amabilité avec laquelle il nous
a reçu et a accepté de nous juger . Nous
l'en remercions vivement .

A NOS MAITRES DU CENTRE HOSPITALIER

DE BOURG-EN-BRESSE

A NOS CAMARADES D' ETUDES et D' INTERNAT

Nous tenons à remercier tout particulièrement :

Monsieur le Docteur POMMATAU

Pour nous avoir inspiré le sujet de cette
thèse , et nous avoir éclairé de ses
conseils dans l'élaboration de ce travail.

Mademoiselle le Docteur M. BRUNAT

Pour avoir dirigé la marche de ce travail
qui l'intéressait tout particulièrement,
pour son aide précieuse et sa gentillesse.

INTRODUCTION

Nous n'avons voulu qu'envisager un des aspects actuels de l'étude de ces tumeurs de l'enfant , c'est-à-dire les possibilités thérapeutiques .

Il nous a paru cependant bon de consacrer le premier chapitre à des généralités concernant les notions fondamentales d'ordre anatomopathologique , clinique, évolutif et diagnostique; la deuxième partie rapporte les méthodes et les résultats des traitements de ces tumeurs dans la littérature médicale mondiale; le troisième chapitre est celui de notre expérience personnelle et de notre traitement du sympathome embryonnaire ; un bref quatrième chapitre résume les indications thérapeutiques tirées des deux chapitres précédents . Enfin , comme dans tout travail de ce genre , nos conclusions résument l'essentiel de ce qu' on peut attendre des divers moyens mis à notre disposition pour traiter ces tumeurs .

C H A P I T R E I

GENERALITES et DEFINITIONS

I - HISTORIQUE

Les sympathomes embryonnaires sont de connaissance relativement récente . En effet :

- VIRCHOW, dès 1865, avait entrevu leur origine nerveuse. Mais les cas rapportés à cette époque étaient considérés comme des sarcomes (PARKER 1881 , DALTON 1885). MARCHAND en 1891 avait remarqué la ressemblance de leurs cellules avec celles du sympathique embryonnaire. Puis les observations sont classées en deux groupes par PEPPER (1901) qui décrit des localisations surrenaliennes et hépatiques, HUTCHINSON (1907) qui décrit des localisations surrenaliennes avec métastases osseuses crâniennes .

- Aux alentours de 1910, de nombreux auteurs, embryologistes (BALFOUR, KOHN), anatomopathologistes (MARCHAND, MASSON...), cliniciens (AZELAIS et PEYRON) leur donnent le nom de sympathomes, soupçonnant leur origine sympathique . Mais c'est WRIGHT qui, en 1910, affirme leur nature sympathique et propose la dénomination de neurocytome ou neuroblastome, dénomination restée en usage dans les pays anglo-saxons .

- Dès lors paraissent d'innombrables publications, revues générales, mises au point successives concernant ces tumeurs parmi

lesquelles nous citerons : la thèse de VILLEY-DESMESSEREST (1941) le rapport remarquable de CAUSSADE, FLORENTIN et NEIMAN au XI^e Congrès des Pédiatres de Langue Française en 1947, la thèse de BOCQUET (1956) . Depuis les dix dernières années, des articles de la littérature médicale se multiplient ce qui prouve l'intérêt suscité par ces tumeurs. De nombreux travaux insistent sur leurs particularités : métastatiques , biochimiques et thérapeutiques .

II - FREQUENCE

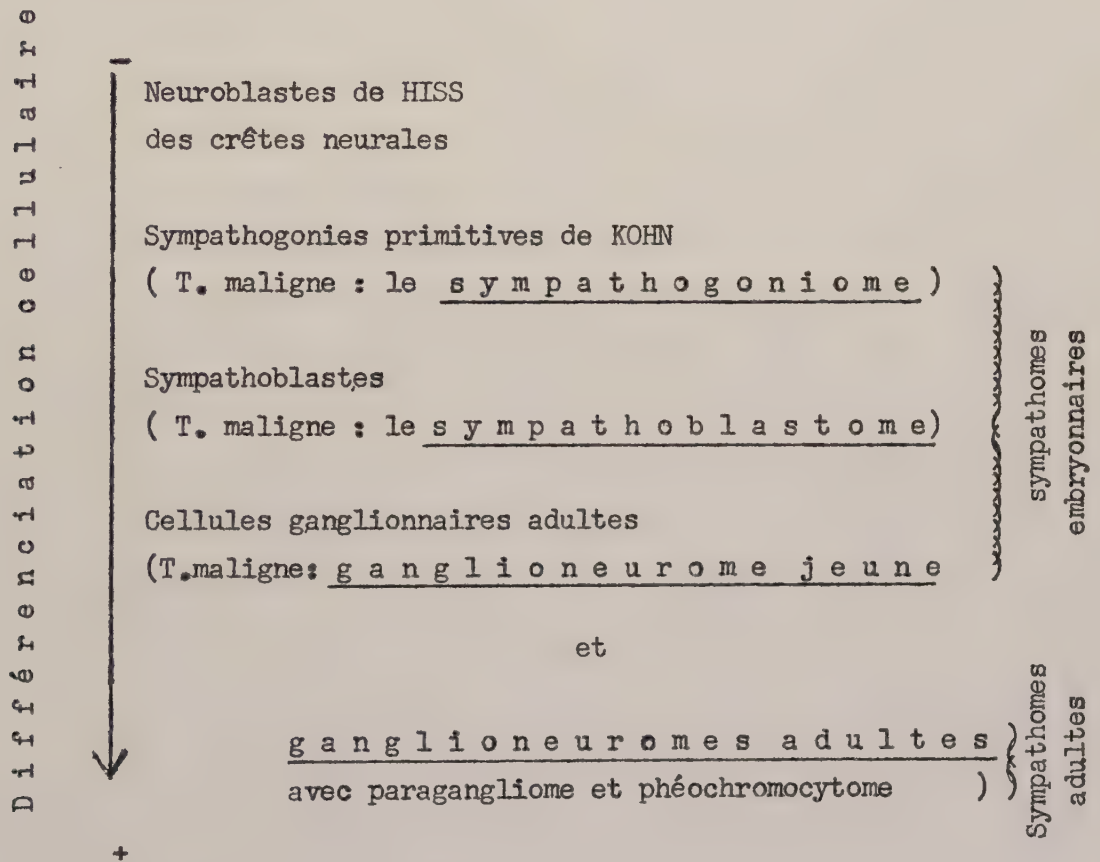
Les sympathomes embryonnaires sont des t u m e u r s de l' e n f a n t en général beaucoup plus fréquentes que ne le pensaient les anciens auteurs. Ils apparaissent chez l'enfant très jeune (majorité des cas avant 4 ans); ils peuvent même être congénitaux. Ce sont les néoplasmes les plus fréquents chez l'enfant de 0 à 14 ans. Pour BODIAN, ils représentent les 3/4 des tumeurs de l'enfant de moins de 4 ans.

III - ORIGINE

Les sympathomes embryonnaires sont des tumeurs développées aux dépens du système nerveux autonome. Bien qu'elles forment au premier abord un groupe très polymorphe, leur unité devient évidente lorsqu'on adopte à leur égard une classification histologique car, ainsi que l'a dit MASSON, " leur structure, pour variable

qu'elle soit, est calquée sur celle des ganglions sympathiques aux divers stades de leur développement ".

Le schéma ci-dessous, emprunté en partie à RAMIOUL et ses collaborateurs, illustre les différents stades du développement embryologique des cellules sympathiques avec les néoplasies correspondantes :



Ainsi la classification adoptée en France sépare les sympathomes embryonnaires (avec le sympathogoniome, le sympathoblastome et le ganglioneurome jeune) des sympathomes adultes (ganglioneurome adulte) .

Les auteurs anglo-saxons adoptent une nomenclature un peu différente et parlent de neuroblastomes pour les formes immatures, de ganglioneuroblastomes (correspondant aux ganglioneuromes jeunes) lorsque commence une différenciation ganglionnaire et de ganglioneuromes à cellules ganglionnaires différenciées.

IV - LOCALISATION

On comprend dès lors aisément que l'on trouve ces tumeurs partout où existent des éléments sympathiques dans l'organisme , à tous les étages embryologiques du système sympathique. Cependant c e r t a i n e s l o c a l i s a t i o n s occupent une place prépondérante ; par ordre de fréquence, on les rencontre :

a - au niveau de l' a b d o m e n dans les 2/3 des cas : ce sont pour la plupart des tumeurs rétro-péritonéales révélées soit par la présence d'une tumeur , de phénomènes douloureux, soit par une atteinte de l'état général.

b - au niveau du t h o r a x dans 10% des cas siégeant surtout dans le médiastin postérieur latéro-vertébral avec plusieurs tableaux cliniques, soit compression médullaire , soit découverte d'une image radiologique médiastinale ou pulmonaire ; dans d'autres cas la symptomatologie est mixte comme dans les tumeurs " en sablier " avec prolongement intra-rachidien.

c - enfin au niveau de la t ê t e et du c o u (10 à 20% des cas). Beaucoup plus rarement encore dans le pelvis et à

la périphérie (ganglions viscéraux ou intra-muraux type plexus de MEISSNER ou d' AUERBACH).

V - METASTASES

Les métastases sont fréquentes, se rencontrent dans tous les viscères avec une prédilection indiscutable pour :

a - le f o i e, réalisant cliniquement le classique syndrome de PEPPER chez le nourrisson, si la tumeur primitive siège dans la médullo-surrénale droite.

b - le s q u e l e t t e, pouvant réaliser chez l'enfant plus âgé le classique syndrome d' HUTCHINSON (tumeur primitive abdominale et métastases osseuses surtout crâniennes).

Il peut exister une atteinte médullaire qu'on objective par l'étude du myélogramme qui confirme l'ostéomyélotropisme de ces tumeurs (MALLARME et ROSS en 1950 et thèse de MARQUET en 1964).

c - les r e l a i s l y m p h a t i q u e s, produisant des métastases ganglionnaires.

d - les m é t a s t a s e s s o u s - c u t a n é e s sont rares ; elles ont été décrites par WEICKER et bien étudiées par KAPLAN .

VI - DIAGNOSTIC

Le diagnostic de ces tumeurs se fait par :

1°) la clinique ainsi que nous l'avons esquissé plus haut.

2°) la radiologie avec la présence de calcifications souvent visibles sur les clichés de l'urographie intraveineuse.

3°) la biochimie. Presque toutes les études les plus récentes concernent les données biochimiques des sympathomes. On a d'abord attiré l'attention sur les sympathomes "sécrétants" s'accompagnant biologiquement de l'augmentation de l'excrétion urinaire des catécholamines, cliniquement d'hypertension artérielle de diarrhée, de "flush", de pâleur, de rashes, de polyurie ou de polydypsie. Dans un second temps, les auteurs ont étudié l'élimination urinaire de ces amines pressives : selon KASER on ne rencontre un taux élevé d'acide vanil-mandélique ou V.M.A. (qui est un produit de dégradation urinaire de ces catécholamines) que dans les tumeurs sympathiques jeunes type sympathogoniomes et sympathoblastomes mais non dans les ganglioneuromes. Ces problèmes biologiques font l'objet de travaux en cours actuellement, trop récents pour être jugés, mais représentent peut-être l'avenir dans le diagnostic précoce de ces tumeurs et peut-être la thérapeutique.

4°) la chirurgie, permet de faire des coupes histologiques et d'affirmer le diagnostic anatomopathologique .

Cependant si le diagnostic de tumeur sympathique est relativement aisé, il est parfois difficile de classer avec précision certaines formes d'aspect polymorphe et on ne peut pas toujours étiqueter avec précision, selon la classification tranchée que nous avons rapportée plus haut, le type de tumeur rencontré, car il existe des formes de transition.

VII - EVOLUTION ET PRONOSTIC

Une des particularités de cette tumeur de l'enfant est son évolution. En effet, on peut rarement, quand on est en présence de tumeur maligne même chez l'enfant, parler de guérison spontanée; or le sympathome embryonnaire peut guérir sans aucune thérapeutique. Il n'y a pas de thérapeutique, mais il y a quand même une "agression" au niveau de la tumeur puisque le diagnostic est en général fait par une biopsie ce qui affirme son authenticité.

Presque tous les auteurs dans leurs statistiques publient des cas de guérison presque spontanée et pour beaucoup, un cas sur dix évoluerait de cette façon.

Citons le cas de LEHMAN qui a décrit en 1917 le premier cas de guérison d'un enfant porteur d'un neuroblastome abdominal découvert en 1911. Ce malade était en bonne santé 15 ans plus tard. Rappelons le cas désormais classique de CUSHING et WOLBACH qui ont publié en 1927 un cas de guérison d'un sympathome embryonnaire traité pendant deux ans, de 1911 à 1913, par la toxine de COOLEY. Ce malade était âgé de 51 ans en 1962 ; ces auteurs ont prouvé que

le sympathome embryonnaire s'était transformé, 10 ans après, en un ganglioneurome bénin.

ULHMANN a rapporté trois guérisons parmi les 28 malades non traités sur 147 cas rapportés (1955) : soit 10%. De même WITTENBORG nous rapporte, sur 73 cas, 28 cas non traités dont 3 ont guéri : soit aussi 10% de guérison spontanée.

GROSS , FARBER et MARTIN dans leurs statistiques portant sur 217 cas, rapportent 20 malades tous inopérables qui n'ont eu qu'une biopsie (ceci avant d'adopter les rayons X comme partie du traitement des neuroblastomes, avant 1937 donc). Deux enfants considérés comme sans espoir vont très bien actuellement et sont complètement guéris 20 et 25 ans après : soit 10% de guérison spontanée encore une fois ici.

Ces auteurs et bien d'autres expliquent la guérison comme CUSHING par la transformation , sous l'effet de la biopsie, du sympathome embryonnaire en ganglioneurome bénin, ce qui encourage dans la recherche d'une thérapeutique médicale.

Nous ne voulons pas conclure mais affirmons qu'il existe une évolution vers la guérison spontanée ou presque du sympathome embryonnaire.

Il faut signaler que les malades atteints de sympathome embryonnaire et qui ont "guéri" spontanément ou presque ne présentaient jamais d'emblée des métastases osseuses ou médullaires mais parfois des métastases hépatiques.

En contre partie, si l'on voit des guérisons spontanées ,

il existe aussi des récurrences à très longue échéance, 12 et 18 ans après le diagnostic, ce qui empêche de parler de guérison véritable. Pourtant ces récurrences sont rares et tous les auteurs s'accordent à conclure que le malade atteint de sympathome embryonnaire qui a survécu deux ans et même 18 mois seulement pour KOOP sans présenter de métastase, peut être considéré comme guéri.

CHAPITRE II

LE SYMPATHOME EMBRYONNAIRE DANS LA LITTÉRATURE MÉDICALE

Malgré l'incertitude évolutive, avec la possibilité de guérison spontanée, les différents auteurs ont appliqué des traitements variables aux sympathomes embryonnaires. Nous allons donc étudier la thérapeutique du sympathome et ses résultats.

I - LA CHIRURGIE

C'est la thérapeutique la plus anciennement employée mais aussi la plus importante ; elle garde une place privilégiée.

Elle a, en effet, un double but :

- diagnostic, puisqu'elle permet l'examen microscopique.

- curatif, lorsqu'elle peut être complète.

Elle est souvent rendue difficile :

- par le volume tumoral, son extension aux organes voisins .

- par la localisation dans des régions difficiles à atteindre et dangereuses.

Elle doit être la plus complète possible pour éviter les récidives locales, voire peut-être pour stabiliser la maladie dans toutes ses localisations ; mais il est inutile de pratiquer des exérèses trop audacieuses ainsi que l'ont fait par exemple BRAUN qui réséqua un segment d'aorte et WALTER qui sectionna la veine cave inférieure.

Souvent le chirurgien doit se contenter d'une exérèse incomplète ; parfois même l'exérèse s'avérant impossible, l'intervention se résumera à la biopsie, d'autant que nous avons vu plus haut que les résultats imprévus de la biopsie, parfois, doivent être un enseignement pour pousser à la modération dans les tentatives d'exérèse.

WITTENBORG dans sa statistique de 73 cas, présente 45 malades traités, dont 12 par la chirurgie seule : 7 d'entre eux guérissent.

SUTOW a utilisé la chirurgie d'exérèse dans 4 cas sur 15 observations de sympathomes : 3 sont en vie.

CHAPMAN et SHERIDAN obtiennent sur 32 cas, dont 13 traités chirurgicalement, 4 survies, soit 30%.

KOOP, dans sa toute récente statistique (1964) de 100 cas de neuroblastomes, a eu 86 cas traités chirurgicalement avec 31 survivants au total parmi lesquels 10 ont eu seulement de la chirurgie.

II - LA RADIOTHERAPIE et les ISOTOPES

Si une tumeur est constituée de cellules peu différenciées, le pronostic en est généralement plus grave, mais moins les cellules sont différenciées plus elles sont sensibles aux rayons X, ce qui permettra un traitement efficace.

La radiothérapie est donc employée actuellement de façon courante dans le traitement des tumeurs sympathiques. WYATT et FARBER, puis WITTENBORG ont successivement montré l'intérêt de cette méthode ; ils signalent une action à retardement et insistent sur la possibilité d'apparition d'une résistance ultérieure, fait que BERAUD avait déjà signalé auparavant.

La radiothérapie a des inconvénients non négligeables : en effet, le poumon et le rein du nourrisson sont très sensibles aux radiations qui peuvent déterminer de graves lésions du parenchyme pulmonaire s'il s'agit de l'irradiation d'un sympathome médiastinal, des lésions de néphrite (rares d'ailleurs) en cas de sympathome abdominal pouvant aller, jusqu'à l'urémie mortelle. Citons encore comme autres séquelles : l'arrêt de croissance par atteinte des cartilages de conjugaison et la cataracte par irradiation de l'orbite.

La radiothérapie a des limites déterminées par l'hémogramme.

L'accord sur le choix des doses n'est pas unanime. HAUSER, DOUB et NORCROSS ont les premiers montré que des doses de 100 à 2100 r. pouvaient faire disparaître des tumeurs sympathiques. Dans un cas de WITTENBORG, une dose de 400 r. en 16 jours a entraîné une régression.

La technique classique consiste à appliquer de petites doses fractionnées, ceci pour éviter les accidents. WYATT et FARBER conseillent une dose initiale de 75 à 100 r. augmentée progressivement, en se guidant sur la susceptibilité du sujet, pour arriver à un total de 500 à 1200 r.

WITTENBORG utilise des séries de 800 à 1200 r., réparties en 10 à 14 jours ; il conseille 3 ou 4 séries à plusieurs mois d'intervalle ; il insiste sur le fait que plusieurs portes d'entrée alternées à chaque séance doivent être utilisées ; il lui semble que l'irradiation de plusieurs foyers en même temps semble moins bien tolérée que l'irradiation sur un seul champ. Dans sa statistique des 73 cas, sur 22 traités seulement par la radiothérapie, six guérissent : soit 27%.

JEN-HUNG-CHAO chez un enfant de trois mois porteur d'une hépatomégalie, métastase de tumeur sympathique embryonnaire, administre (sous 200 kV. , filtration 1,5 mm de cuivre à 25 ma. et 50 cm de distance à la peau) une première série de 950 r. sur chaque aire hépatique , en 14 jours, avec des portes d'entrée de 10 cm sur 10 cm sur chaque moitié de foie. Suivant la technique de WITTENBORG il applique une deuxième série, un mois après, à raison de 1800 r. en arrière et 1600 r. de côté et obtient alors seulement un résultat avec cette seconde série de rayons X. Les doses utilisées par cet auteur sont celles suggérées par WITTENBORG, PHILIPPS , SEAMAN et EAGLETON .

GROSS , FARBER et MARTIN font irradier leurs malades sous la direction de NEUHAUSER, WITTENBORG et d' ANGIO : ils font donner 200 r. par jour jusqu'à un total de 3600 à 4000 r.. Sur leurs 217 cas rapportés, 24 malades ont eu biopsie et radiothérapie ; 9 ont survécu à long terme, soit 38%.

Certains auteurs vont jusqu'à des doses plus élevées encore : RAMIOUL et ses collaborateurs traitent leurs malades par des doses de 7800 à 9000 r. en 6 à 7 semaines et sont même allés jusqu'à 10.000 r. en 6 semaines pour une deuxième série six mois après la première, dans le cas d'une récurrence. Ils ont obtenu des survies de 12 mois et de 2 ans et demi après le diagnostic.

SEAMAN , EAGLETON ont obtenu 5 survies de 3 ans ou plus sur un total de 19 malades, après radiothérapie : soit 26%. Deux des survivants avaient des métastases vérifiées histologiquement, l'un hépatiques, l'autre osseuses localisées.

Les i s o t o p e s furent employés à plusieurs reprises.

WISSLER a utilisé le thorium X.

BERNARDBEIG et FAURE ont essayé le radium ; l'or et surtout le phosphore radio-actif ont été plus employés (LUHBY et DIAMOND ; SCHAFFER, PACK ; HORNING et ARIEL).

Ces différents auteurs n'apportent pas de résultats très encourageants.

III - L' ASSOCIATION CHIRURGIE ~ RADIOTHERAPIE

Elle est très largement utilisée.

a - soit radiothérapie pré-opératoire, méthode assez discutée, déconseillée par WITTENBORG étant donné les risques d'hémorragie, recommandée par RENFER avec un intervalle de six semaines entre l'irradiation et l'intervention. Parfois elle est nécessaire et obligatoire, la chirurgie étant impossible avant l'irradiation à cause du volume tumoral.

b - soit radiothérapie post-opératoire, qui est conseillée par la majorité des auteurs (FARBER GROSS ; HUDSON), précoce avant même la cicatrisation de la plaie opératoire, sur la table d'opération, avant la fermeture de la paroi pour WITTENBORG qui, dans sa statistique des 73 cas, a eu 11 malades soumis à l'association radiothérapie-chirurgie : 6 d'entre eux guérirent.

GROSS, FARBER et MARTIN colligent 217 cas :

- sur 24 malades ayant eu exérèse chirurgicale totale, 21 ont eu de la radiothérapie sur le champ opératoire afin de détruire ce qui n'est pas visible au chirurgien ; tous ont été suivis deux ans ou plus ; il y a eu seulement trois décès : soit 88% de guérison. Pour ces auteurs cette méthode constitue indubitablement un traitement de choix quand il n'y a pas de métastase.
- 22 cas ont subi une exérèse partielle suivie de radiothérapie ;

14 ont survécu deux ans ou plus : soit 64% de guérison par cette méthode. A ce sujet, ces auteurs rappellent que KOOP a rapporté des cas de guérison avec exérèse partielle seule et il conseille de ne pas être trop audacieux chirurgicalement car c'est une tumeur très radiosensible.

KLING , JOHN , STORAASLI et BOLANDE obtiennent les meilleurs résultats avec l'association excision chirurgicale même partielle suivie de radiothérapie : 11 cas traités sur 15 ainsi ont survécu, soit 73% ; avec biopsie seulement, un cas sur quatre a survécu : soit 25% ; avec biopsie et radiothérapie, 3 survies sur 8 : soit 38%. Au total 15 survies sur 28 cas présentés par ces auteurs , soit l'énorme proportion de 50% de guérison qu'aucune autre statistique n'a atteint.

CHAPMAN et SHERIDAN, sur leurs 32 cas ont eu 19 malades traités par chirurgie et radiothérapie : 6 survies, soit 31% . Au total, sur leurs 32 cas, 4 survies par la chirurgie seule et 6 survies par la chirurgie plus radiothérapie : soit 10 survies ou 31%. Ces auteurs constatent qu'ils obtiennent une survie de 30% avec la chirurgie, survie qui n'augmente pratiquement pas avec un traitement radiothérapique associé.

Dans la thèse de BOCQUET, le seul cas de guérison sur 14 observations est à mettre sur le compte de l'association chirurgie-radiothérapie pré et post-opératoire qui a permis à un autre malade de survivre trois ans, alors que les autres moyens thérapeutiques ont été inefficaces.

Dans sa récente statistique, KOOP sur 100 cas obtient 11 guérisons avec chirurgie plus ou moins complète et radiothérapie.

IV - LA CHIMIOThERAPIE

Elle est utilisée seule ou en association avec la radiothérapie, sous forme de médicament unique ou d'association de plusieurs médicaments. Elle a été essayée dans de nombreux cas , principalement les cas avec métastases, donc les cas sans espoir.

a - L'urétrhane a été essayée par GLANZMANN sans succès.

b - La moutarde à l'azote a été utilisée en 1946 par JACOBSON et SPUN et a donné des résultats variables . Des améliorations plus ou moins nettes ont été rapportées par HAWKINS et FARBER, LUHBY et DIAMOND, PACK, MALLARME , mais l'échec fut total dans la plupart des cas (CLINE et SCKATCHARD).HOUSTEK et HLOUSKOVA en 1951 n'ont pas eu de bons résultats avec l'ypérite azotée à la dose de 1 mg/Kg qui n'a pas influencé la durée d'évolution de la maladie.

DARGEON présente le cas d'un de ses malades qui, âgé de 7 mois en 1948, était porteur d'un neuroblastome inopérable avec métastases crâniennes, pour lequel il a eu de la moutarde à l'azote, suivie de radiothérapie, suivie elle-même de l'administration de méthotrexate à petites doses et qui est âgé de 14 ans actuellement sans aucune récurrence de neuroblastome. Cet auteur , avec tous les moyens thérapeutiques, chirurgie, irradiation et chimiothérapie , a eu 28 cas de survies de 5 ans ou plus sur 236 cas, soit une proportion de 12% ; il rejoint avec ce résultat les pourcentages énoncés par les autres.

c - La T . E . M . a été utilisée par FARBER en 1952 , par FANCONI à la dose de 0,5 à 3 mg/24 heures per os, en association avec la radiothérapie.

KOBIELOWA, à la suite de FANCONI, utilise la T.E.M. à la même dose, conjointement à la radiothérapie ; elle n'a obtenu qu'une courte rémission de six mois, mais conclut qu'il existe un espoir de guérison ou de survie, même dans les cas désespérés.

d - Le E . 39 fut essayé sans succès.

e - Le thio - t e p a n'a donné aucun résultat.

f - L' a m i n o p t é r i n e (anti-folique) ou améthoptérine ou méthotrexate a été utilisée plus récemment par les auteurs américains (SELBY, KATCHER, WOLMAN et FARBER en 1951 ; DARGEON cité plus haut), de même que la 6 - m e r c a p t o p u r i n e en FRANCE également (BOCQUET en 1956 à la dose de 25 mg par jour ; après avoir subi l'exérèse de son sympathome abdominal le 15/9/1955, de la radiothérapie post-opératoire à Villejuif à la dose de 6300 r., le malade de BOCQUET était en cours de traitement par ce médicament lors de la parution de sa thèse en 1956).

g - Encore plus récente est l'utilisation de poisons du fuseau tels la v i n c a l e u c o b l a s t i n e, la l e u r o - c r i s t i n e (KOOP publie deux bons résultats avec ce dernier) la m é t h y l h y d r a z i n e, de substances extraites de micro-organismes tels les a c t i n o m y c i n e s D, K S 2, K S 4, combinées ou non avec le cyclophosphamide, le méthotrexate, le c h l o r a m b u c i l (KOOP publie un bon résultat avec la mitomycine C).

(*) Erratum : lire ...à la dose totale de ...

h - Enfin et surtout le c y c l o p h o s p h a m i d e qui s'utilise à raison de 2 à 5 mg par kg et par jour et qui pour THURMANN aurait donné quelques résultats dans les formes métastatiques d'emblée : sur 24 malades traités par ce médicament, 3 enfants ont eu une survie de 18 mois et plus et sont actuellement suivis.

KORCZOWSKI nous présente le cas d'une tumeur inopérable avec métastases osseuses, traitée par la radiothérapie puis par les cytostatiques (cyclophosphamide, méthoptérine) qui va bien six mois après la fin du traitement.

KONTRAS et NEWTON ont donné du cyclophosphamide à la dose de 5 - 10 mg/Kg et par jour chez 13 sujets âgés de 1 mois à 15 ans; 5 cas sur 9 ont montré une réponse objective antitumorale; 4 cas furent traités par le cytostatique associé à la radiothérapie, avec de bons résultats aussi bien radiographiques que cliniques. Dans tous les cas on note une bonne réponse au point de vue subjectif. Cette thérapeutique n'est cependant à utiliser que dans les cas de neuroblastomes avancés.

MOORE et ROSS concluent leur important article en disant que la chimiothérapie en tant qu'adjuvant de la chirurgie en est encore au stade de la recherche (et il rejoignent en cela l'opinion de DARGEON), que cette technique ne leur semble pas recommandée ni garantie à l'heure actuelle .

V - LA VITAMINE B 12 et L' ALPHA-METHYL-DOPA

L'utilisation de ces deux substances fait partie des méthodes de traitement qu'on pourrait qualifier à visée physiopathologique, méthodes très récentes qu'on ne peut passer sous silence.

a - L'utilisation de la vitamine B 12 à hautes doses a été préconisé par BODIAN (elle favoriserait la formation des cellules embryonnaires et, par là, la transformation des sympathoblastomes en tumeurs plus différenciées telles que les ganglioneuromes moins malins). Ce remarquable anatomopathologiste avait fondé de grands espoirs sur cette méthode. Il a obtenu des rémissions importantes dans certains cas, des régressions de tumeurs sympathiques avec métastases. Mais il faut bien dire que les malades qui ont guéri par la vitamine B 12 seule et qui sont peu nombreux, auraient très bien pu guérir spontanément, car nous savons que la guérison spontanée se produit dans 10% des cas, ce qui rentre certainement en ligne de compte et n'est pas à négliger. D'autre part, les autres malades de BODIAN ont guéri après avoir subi les méthodes de traitement classiques (chirurgie avec ou sans radiothérapie) auxquelles on a seulement adjoint l'administration de vitamine B 12 : ce qui fait qu'on ne peut retenir cette méthode en temps que méthode unique et valable, mais seulement en temps qu'association.

KOOP qui s'est intéressé aux effets de la vitamine B 12 sur des cultures de tissus de neuroblastomes, dit qu'il a obtenu des meilleurs pourcentages de survie sans cette vitamine qu'avec elle.

Citons CHRISTIAENS et ses collaborateurs qui ont soumis une de leurs malades au cyclophosphamide et à la vitamine B 12, selon la technique de BODIAN et qui, malgré la présence d'un sympathome surrénalien gauche avec métastases hépatiques, ganglionnaires et osseuses, est en vie après un an d'évolution. Cette survie est-elle imputable au cyclophosphamide ou à la vitamine B 12 ? Nous ne pouvons répondre et préférons croire, dans l'état actuel des choses, à une régression ou stabilisation spontanée. Pour cet auteur, en effet, il existerait deux types de sympathomes embryonnaires ayant des métabolismes différents : les uns auraient un grand potentiel malin et conduiraient inéluctablement à la dissémination métastatique et à la mort quelle que soit la thérapeutique mise en oeuvre; d'autres, ayant des métabolismes différents, seraient susceptibles de régression soit spontanée, soit thérapeutique sous l'influence de la vitamine B 12 par exemple.

b - KASER , de BERNE , propose l'utilisation de l'alpha-méthyl-dopa qui bloquerait la dopadécarboxylase et freinerait l'activité métabolique de certains sympathomes sécrétant des catécholamines. Nous ne connaissons pas les résultats de cet auteur.

CHAPITRE III

NOTRE TRAITEMENT DU SYMPATHOME EMBRYONNAIRE

La statistique lyonnaise qui vient d'être publiée et que nous rapportons à la fin de notre travail , à l' Addendum , sous forme d'un tableau condensé et simplifié à dessein, nous a servi de base travail : elle collige 40 cas de sympathomes embryonnaires dont le diagnostic a été fait histologiquement, soit par biopsie , soit au myélogramme. Nous avons, en effet, éliminé les cas non vérifiés histologiquement, puisque jusqu'à cette année aucun diagnostic n'a été fait par dosage biochimique et nous n'avons voulu considérer que des sympathomes embryonnaires sûrs.

Le traitement appliqué dans différents hôpitaux a été variable, mais a consisté essentiellement en chirurgie, radiothérapie et chimiothérapie .

Voici nos résultats suivant le traitement entrepris. Nous avons considéré les survies de 17 mois et plus.

La chirurgie seule a été employée dans 4 cas. Elle fut deux fois totale ; un enfant a survécu 9 mois après l'intervention, mais nous l'avons perdu de vue depuis.

La radiothérapie seule a été employée dans 11 cas, à des doses variant de 200 r. à 6000 r..Elle fut parfois arrêtée en raison du mauvais état général.

Il n'y a aucune survie de 17 mois.

L'association chirurgie - radio -
thérapie a été employée dans 13 cas.

Chez 7 malades, l'ablation de la masse fut totale. Ces malades reçurent ensuite des doses de rayons X, variables, de 200 r. dans 1 cas, de 1000 à 3000 r. dans 5 cas, 5500 r. dans 1 cas.

Dans ce groupe, nous trouvons 6 survies à 17 mois et jusqu'à 10 ans.

Il s'agissait bien entendu de malades en bon état général et ne présentant pas de métastases au début du traitement, au moment du diagnostic, sauf 1 cas qui présentait une métastase hépatique.

Chez les 6 autres malades, le chirurgien ne pratiqua qu'une biopsie ou une exérèse partielle en raison de la localisation ou de l'extension. Ces malades reçurent de 3000 à 5000 r. de radiothérapie, avec un complément au cobalt dans deux cas ; ceux-ci sont d'ailleurs décédés.

Trois malades ont survécu 17 mois et plus.

Enfin 12 malades ne reçurent qu'une chimiothérapie, après une biopsie ou un diagnostic fait par ponction médullaire. Il s'agissait donc en général de malades présentant des métastases au premier examen.

4 malades reçurent du cyclophosphamide associé en général à un traitement corticoïde. Une petite malade va bien 4 ans plus tard. Elle présentait d'emblée des métastases hépatiques vérifiées par biopsie. C'était un nourrisson de 3 mois qui

reçut 700 mg de cyclophosphamide. Une biopsie hépatique faite deux ans plus tard à l'occasion d'une intervention pour cure de hernie permit de constater l'intégrité hépatique.

Un autre malade vécut 18 mois avec une grosse amélioration de l'état général et une disparition des douleurs.

Les deux autres sont morts très rapidement.

4 malades reçurent uniquement de la v i t a m i n e B 12 avec des corticoïdes : ils sont tous décédés en quelques semaines.

3 malades reçurent des corticoïdes seuls : ils sont tous décédés en quelques semaines.

Enfin un malade reçut une association radiothérapie-chimiothérapie, d'abord leurocristine puis cyclophosphamide : il est mort au bout de 4 mois.

Nous résumons ce chapitre sous la forme du tableau ci-après, à la page suivante .

Moyens thérapeutiques	Nombre de cas	Durée de survie	Survie de 17 mois et plus
Chirurgie seule	4	5 à 9 mois	0 I cas perdu de vue après 9 mois
Radiothérapie seule	II	Quelques semaines à 6 mois	0
Chirurgie + RX - de 1000 r. 1000 à 3000 r. 3000 à 5000 r. + de 5000 r.	I3 I 7 3 2	3 mois 4 mois à 4 ans 2 ans 1/2 à 10 ans 10 mois à 1 an	9 0 6 3 0
Cyclophosphamide B I2 Corticoïdes Cyclophosphamide +RX	I2 4 4 3 I	5 mois à 4 ans Quelques semaines Quelques semaines 4 mois	I I 0 0 0

CHAPITRE IV

LES INDICATIONS THERAPEUTIQUES

D'après notre statistique propre et les statistiques de la littérature médicale, nous envisageons le traitement du syndrome embryonnaire selon deux modalités différentes :

I - Il existe des métastases au moment du premier examen

- soit que celles-ci aient permis de faire le diagnostic en particulier par l'envahissement médullaire ,

- soit que l'intervention découvre des métastases hépatiques.

A -- il s'agit de métastases pulmonaires ou médullaires

nous faisons une chimiothérapie d'emblée associée à un traitement corticoïde. En général cyclophosphamide à la dose de 2,5 mgr à 5 mgr/kg et par jour, pendant aussi longtemps que le permet la numération et la formule sanguines, en diminuant les doses, mais conservant un traitement ininterrompu.

B -- il s'agit de métastases hépatiques, la thérapeutique peut être variable.

En effet, nous avons un cas de survie à 4 ans, traité uniquement par le cyclophosphamide, mais il s'agit d'un nourrisson et il peut bien s'agir d'une guérison spontanée.

Mais nous avons un autre cas traité par radiothérapie (2000 r.) et qui va bien depuis 18 mois. Il s'agit aussi d'un nourrisson.

Nous pensons donc que si l'état général est bon et que l'enfant supporte la radiothérapie, on peut pratiquer celle-ci à petites doses et l'associer au cyclophosphamide à doses moyennes.

II - Il n'existe pas de métastases, la chirurgie sera faite d'emblée pour confirmer le diagnostic et extirper la tumeur le plus complètement possible.

La moitié seulement de nos cas où l'ablation n'a pu être complète, a survécu plus de 17 mois, il nous semble donc nécessaire de pratiquer une chirurgie d'exérèse assez poussée, mais sans excès, puisque la tumeur est radiosensible.

Nous pratiquons ensuite une radiothérapie, mais sans atteindre des doses très fortes, de 1000 à 3000 r. au maximum comme WITTENBORG. Ceci permettra au besoin d'irradier à nouveau ces enfants s'il se produit des métastases par la suite .

III - Surveillance ultérieure

Les enfants devront être surveillés très régulièrement pour déceler l'apparition de métastases le plus rapidement possible afin de les traiter au stade localisé.

La surveillance comprendra :

- des radiographies pulmonaires et osseuses à la moindre douleur,

- un myélogramme de temps en temps ,
- un dosage d'acide vanil-mandélique deux fois par an, par exemple.

L'élévation du taux d'acide vanil-mandélique au-dessus des chiffres normaux, même si, cliniquement , on ne peut déceler aucune métastase, devrait faire entreprendre une chimiothérapie systématique.

CONCLUSIONS

Deux attitudes thérapeutiques sont préconisées :

- s'il existe des métastases d'emblée

-- chimiothérapie ou radiothérapie sans geste chirurgical.

-- cyclophosphamide par voie générale 2,5 à 5 mgr par kg et par jour, le plus longtemps possible.

- s'il n'y a pas de métastases au moment du diagnostic

-- chirurgie d'exérèse totale si possible suivie de toute façon de

-- radiothérapie à des doses allant de 1000 r. à 3000 r. , mais jamais au-delà.

... Enfin la chimiothérapie doit toujours être employée en association avec la radiothérapie s'il apparaît des métastases.

VU, le Doyen :

J.F.CIER

Le Président de la Thèse :

M.DARGENT

VU et permis d'imprimer

Lyon, le 26 Janvier 1965

Le Recteur, Président du Conseil de l'Université :

/ P.LOUIS

B I B L I O G R A P H I E

- 1 - BACHMANN K.D. :
 Neuroblastoma sympathicum. Clinical aspects and prognosis in 1030 cases.
 Z. kinderheilk 1962, 86/6 : 710-724, in Excerpta Medica
 (Pediatrics) Nov. 1963, 17 : 11

- 2 - BOCQUET L.R. :
 Les sympathomes embryonnaires chez l'enfant.
 Thèse Paris Juil. 1956, N° 850 , 170 pages

- 3 - BODIAN M. :
 Neuroblastoma. An evaluation of its natural history and the effects of therapy with particular reference to treatment by massive doses of vitamin B₁₂
 Arch. Diseases. Childh. 1963, 38, 202 : 606-619

- 4 - CAUSSADE L. , FLORENTIN P. , NEIMANN N. , GUILLEMINET M. :
 Les néoplasies viscérales malignes de l'enfance.
 XI° Congrès des Péd. de L. française Lyon 1947 : 190

- 5 - CHAPMAN K.W. , SHERIDAN A. :
 Neuroblastoma . Experience of 10 years.
 Surgery 1960 , 48 : 1101

- 6 - CHAPTAL J. , JEAN R. , IZARN P. , BONNET H. , NAVARRO M. , EMBERGER J.M. :
 Sympathoblastome de l'enfant à forme osseuse. A propos de 5 observations.
 Arch. Franç. Pédiat. Sept. 1961 , 18 : 969 - 980

- 7 - CHRISTIAENS L. , GAUDIER B. , DUPONT A. , POINGT O. , DELATTRE B. :
 Les sympathomes de l'enfant. A propos de 12 observations .
 Pédiatrie 1964 , N°3 : 250 - 259

- 8 - DARGEON H.W. :
 Problems in the prognosis of Neuroblastoma.
 Am. J. Roentgenol., Rad. Therapy and Nuclear Med. 1960,
 83 : 551 - 555

- 9 - DARGEON H.W. :
Neuroblastoma .
Pediatrics Sept. 1962 , 61 : 456 - 471
- 10 - GALY P. , TOURAINE R. , BRUNE J. :
Les tumeurs du médiastin.
Cah. Méd. Lyonnais , Numéro spécial 1963 : 67, 135, 141-148
- 11 - GIGLEUX R. :
Contribution à l'étude des sympathomes de l'enfant
Thèse Strasbourg Nov. 1954, N°27 , 48 p.
- 12 - GROSS R.E. , FARBER S. , MARTIN L.W. :
Neuroblastoma sympatheticum. A study and report of 217 cases.
Pediatrics Juin 1959, 23 : 1179 - 1191
- 13 - HOUSTEK J. , HLOUSKOVA Z. :
Le sympathoblastome de l'enfant.
Ped. Polska 1951 , 26 : 608
- 14 - JEN-HUNG CHAO , NELSON P.A. , SCHMITZ R.L. , CHRISTIAN J.R. :
Survival after Neuroblastoma with widespred metastasis .
A.M.A. J. Diseas.Child. Févr. 1959, 97 : 109-223
- 15 - KLING R.L. , STORAASLI J.P. , BOLANDE R.P. :
Neuroblastoma : review of 28 cases and presentation of 2 cases
with metastasis and long survival.
Am. J. Roent.Avr. 1961 , 85 : 733
- 16 - KOBIELOWA Z. , POPCZYNSKA-MARKOWA M. , ZEBRO T. :
Le tableau clinique du sympathoblastome.
Polski Tygod. Lek. Févr. 1959 , 14 : 317 - 320
- 17 - KOGUT M.D. , KAPLAN S.A. :
Systemic manifestations of neurogenic tumors.
Pediatrics Mai 1962 , 60 : 695 - 704

I8 - KONTRAS S.B. , NEWTON Jr. W.A. :

Cyclophosphamid (Cytoxan) therapy of childhood Neuroblastoma.
Preliminary report.

Cancer Chemother. Rep. 1961 , I2 : 39 - 50, in Excerpta Medica
(Pediatrics) Janv. 1962, I6 : I

I9 - KOOP C.E. , ROBERTO-HERNANDEZ :

Neuroblastoma. Experience with 100 cases in children.

Surgery Oct. 1964 , 56 : 726 - 733

20 - KORCZOWSKI R. :

Neuroblastoma Sympatheticum.

Pediat. Pol. Nov. 1961 , 36 : II83 - II87

21 - LENOIR P. , SABOURAUD O. , GOUFFAULT J. , NOURY S. , DANON S. , MOREL H. ,
PECKER J. , BOUREL M. :

Sympathomes embryonnaires . A propos de 4 observations .

Sem. des Hôp. Paris Oct. 1963, 39 : 2015 - 2029

22 - MARQUET J. :

Envahissement de la moëlle osseuse au cours des sympathomes
embryonnaires.

Thèse Lyon 1964

23 - MENES S.G. :

Neuroblastoma sympathicum in children.

Philipp. J. Cancer Jan. Mar. 1962, 4 : 76 - 81

§ S. Tomas J. Med. 1962, I7/I : 39 - 42, in Excerpta Medica
-(Pediatrics)- Nov. 1963 , I7 : II

24 - MIKULOWSKI W.:

Critères du diagnostic du sympathoblastome dans l'enfance.

Pol. Tyg. Lekar. 1963, I8 : I6

25 - MONNET M.P. :

Les sympathomes embryonnaires chez l'enfant. A propos de
3 observations.

Lyon Médical Juil. 1955, I94 : 25 - 44

26 - MOORE G.E. , ROOS Ch. A. :

Chemotherapy as an adjuvant to surgery.
Ann. Rev. Med. 1963 , 14 : 141 - 150

27 - NOWAKOWA K. , KOWALCZYKOWA J. , ALEKSANDROWICZ J. , JANICKI K. :

Des difficultés dans le diagnostic différentiel du sympatho-
blastome des tumeurs du système hématopoïétique.
Pol. Arch. Med. Wewnetz. 1962 , 32 : 237 - 247

28 - RACHAIL-ARNOUX M. :

Contribution à l'étude des sympathomes embryonnaires chez
l'enfant.
Thèse Lyon 1960, 83 p.

29 - RAMIOUL H. , CRISMER R. , THOMAS A. , DREZE Ch. :

Les tumeurs d'origine sympathique. Relation et discussion de
3 observations.
Acta Chir. Belg. Mars 1960 , 59 : 241 - 251

30 - ROBERT H. :

Le pronostic des neuroblastomes.
Thèse Paris 1961 .

31 - ROGET J. , BEAUDOING A. , COUDERC P. , GRUNWALD D. :

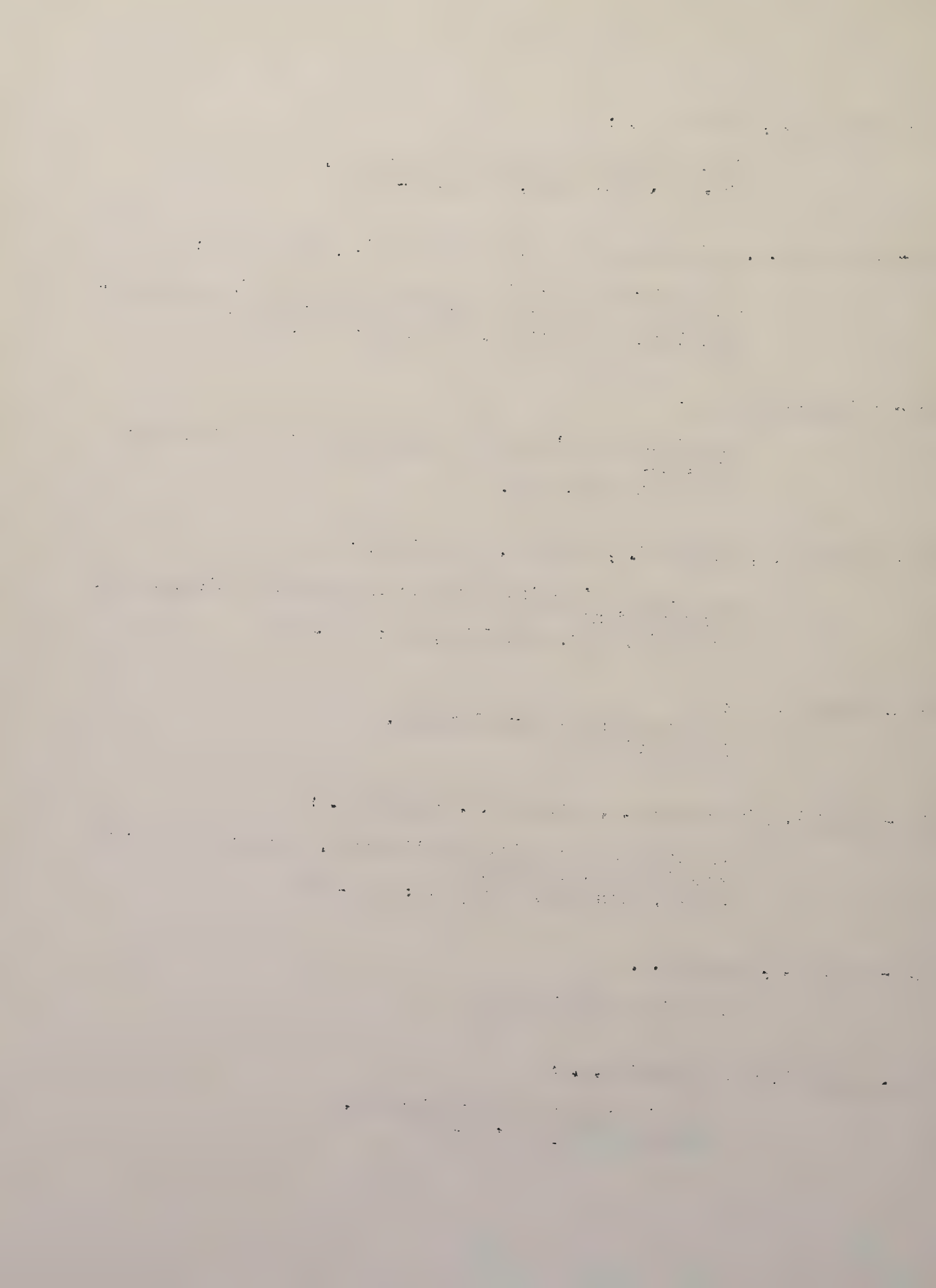
Les tumeurs sympathiques de l'enfant . A propos de 6 cas de
sympathomes de l'enfant.
J. Med. Lyon Sept. 1959 , 40 : 717 - 728

32 - SALLE B. , BRUNAT M. :

En voie de publication.

33 - SEAMAN W.B. , EAGLETON M.D. :

Radiation therapy of Neuroblastoma.
Radiology 1957 , 68 : 1 - 8



34 - SUTOW W.W. :

Prognosis in Neuroblastoma of Childhood.
A.M.A. J. Diseases Child. 1958, 96 : 299 - 305

35 - TERNON Y. :

Les sympathomes.
Rev. Praticien Sept. 1962 , 12 : 2601 - 2615

36 - THURMAN W. , FERNBACH D. , SULLIVAN M. :

Cyclophosphamide therapy in childhood . Neuroblastoma.
New England J. of Medicine 1964, 270 : 1336 - 1340

37 - USCLARD Ch. :

L' Endoxan et les tumeurs solides.
Thèse Lyon 1963, n° 62, 64 p.

38 - VIGORELLI L. :

Sympathoblastome sous- cutané à évolution favorable.
Minerva Pediatr. Nov. 1962, 14 : 1219 - 1226

39 - VOORHESS M.L. , GARDNER L.I. :

Urinary excretion of norepinephrine and 3-methoxy-4-hydroxy-mandelic acid by children with neuroblastoma.
J. Clin. Endocr. 1961, 21/3 : 321 - 335, in Excerpta Medica
(Pediatrics) Janv. 1962, 16 : 1

40 - WEHNER W. :

Du tableau clinique et du pronostic des tumeurs rétro-péritonéales primitives.
Bruns. Beitr. Klin. Chir. Août 1962 , 205 : 53 - 62

41 - WITTENBORG M.H. :

Roentgen therapy in Neuroblastoma. A review of seventy-three cases.
Radiology Mai 1950 , 54 : 679 - 688

A D D E N D U M :

Tableau rapportant la statistique lyonnaise qui vient d' être publiée , sous une forme condensée et simplifiée à dessein , pour suivre le but que nous nous sommes fixé par ce travail .

Observations	Sexe	Age	Localisation	Métastases d'emblée	Traitement	Evolution
1- G... Nicole	F	4 ans	Abdomen	Gg lion. Oss. Moelle	RX 300 r	± en qq semaines
2- P... Andrée	F	8 mois	Médiastin	Compression intra-rachidienne	Intervention RX 200 r	± en 3 mois
3- V... Evelyne	F	2 ans 1/2	Abdomen	Gg lion. thor. Sus clav. Moelle	RX I900 r DeltaCortisone Vit. B, I2	± en 3 mois
4- P... Brigitte	F	3 ans	Abdomen	0	RX ?	± en 6 mois
5- B... Robert	M	5 mois	Médiastin Gg lionMedull.	0	RX Vitamine B, I2	± en 2 mois
6- C... Jean-Paul	M	8 mois	Abdomen	0	Intervention RX pré et post-Op, 5500r	Va bien 8 ans après
7- M... Arlette	F	II ans	Thorax	Extension Compression médull.	Intervention	Revue 9 mois après pas depuis
8- S... Nadine	F	4mois1/2	Abdomen	0	Intervention Corticoïdes - RX 3000 r	Va bien I an après l'intervention.
9- T... André	M	2 ans 8 mois	Abdomen	Max. Inf. Base du crâne	Corticoïdes	± en qq semaines

Observations	Sexe	Age	Localisation	Métastases d'emblée	Traitement	Evolution
IO- D...Christian	M	3 mois I/2	Nodules S/Cutanés Foie	Foie - os - melle	Vit. B I2	1 en I semaine
II- R...Odile	F	8 mois	Abdomen	0	Intervention ablation masse RX 3750 r	Va bien 2 ans après
I2- G...Sylvie	F	8 mois	Thoracique		Intervention ablation masse RX 3300 r Vit. B.I2	Va bien I an après
I3- B... Thierry	M	6 ans 8 mois		Osseuses générali- sées	RX 3575 r Corticothérapie + Cyclophosphamide	+ 4 mois après le début
I4- D...Georges	M	6 ans	Médiastin	L-3 plus tard	Chirurgie + RX 8000 r Co 4950 r/T	+ IO mois après le début
I5- L... Francis	M	IO ans	Abdomen	0	Chirurgie RX 2220 r Co 4975 r/T Nitromine	+ I an après
I6- V..Jean-Claude	M	I3 ans	Abdomen		Biopsie-RX 925 r Cyclophosphamide Triple Association	+ en I an
I7- B...Marie - Hélène	F	3 mois I/2	Abdomen	Foie d'emblée	Biopsie Cyclophosphamide 440 mgr+300 mgr	Va bien 4 ans après

Observations	Sexe	Age	Localisation	Métastases d'emblée	Traitement	Evolution
I8- P...Marie - Thérèse	F	I5 ans I/2	Thorax		Intervention ablation RX 3000r + 2400 r = 5400 r	Va bien I8 mois après
I9- D...Bernard	M	I6 mois	Thorax		Ablation partielle masse RX I950 r	Va bien 4 ans après
20- P... Noël	M	30 mois	Abdomen	Os poumons	RX pré-opératoire 2000 r+leucocristine 3 mgr5 post-opératoire	+ 9 mois après le début
21- V...Pierre	M	2 ans I/2	Abdomen	Gglions - Oss. crâne	RX I800 r en 2 champs Corticothérapie Vit. B.I2	+ en 4 mois
22- B... Franck	M	I6 mois	Crâne - orbite		RX 2400 r Cortico.+ Vit.B.I2	+ en 4 mois
23- G... Corinne	F	6 mois	Abdomen	Compression intra-rachid.	Intervention	+ post-opératoire
24- D...Véronique	F	26 mois	Abdomen	Foie - moelle	Intervention - RX 25r Cyclophosphamide-B.I2 Corticoïdes	+ en 5 mois
25- G... Sylvie	F	8 mois	Abdomen	Foie	Intervention Vit. B.I2	+
26- G...Catherine	F	8 mois	Abdomen	0	Intervention RX 4000 r	Va bien IO ans après le début

Observations	Sexe	Age	Localisation	Métastases d'emblée	Traitement	Evolution
27- D...Marie-Pierre	F	2 mois	Abdomen	Foie	Biopsie Corticoïdes RX 2000 r - Vit. B. I2	Va bien I7 mois après le début
28- C... Josette	F	5 ans	Thoracique	moelle	Intervention Corticoïdes	I 1 an après
29- D... Madeleine	F	7 ans	Thoracique	0	Biopsie large RX 5000 r	Va bien 2 ans I/2 après le début
30- B... Josiane	F	5 ans	Abdomen	crâne - moelle poumons	Intervention sur crâne RX I5Or - Vit. B. I2	+ en six mois
31- G... Jean-Paul	M	2 ans	Abdomen	moelle - poumons	RX 90 r Corticoïdes - Vit. B. I2	I en I mois
32- D... Elisabeth	F	5 ans 9 mois	Abdomen	Foie - ganglions	RX - Corticothérapie Vit. B. I2	I en I mois
33- E... Chantal	F	4 ans 3 mois	Abdomen	Foie - crâne	Vit. B. I2	+ en qq jours
34- F... Chantal	F	6 ans 3 mois	Thorax	Gglions intra-rachid.	RX 6000 r Vit. B. I2	+ en qq semaines
35- A... Jean-Marc	M	I an	Abdomen	crânienne	Corticothérapie	+ en qq semaines

Observations	Sexe	Age	Localisation	Métastases d'emblée	Traitement	Evolution
36- G... Claude	M	10 mois	Parotide	Crâne - oeil	Corticothérapie	+ en qq jours
37- M... Jacques	M	17 mois	Abdomen	Foie	Corticothérapie Vit. B, I2	+ en 1 mois
38- B... Robert	M	1 an I/2	Abdomen	Foie	RX I200 r	+ en 2 mois
39- C... Pierre	M	4 ans I/2			Corticothérapie Vit. B, I2	+ en 1 mois
40- B... Michel	M	8 ans	Abdomen	Osseuses	Corticothérapie Cyclophosphamide Vit. B, I2	+ en 18 mois

T A B L E D E S M A T I E R E S

Introduction	p. I
CHAPITRE I :	
Généralités et définitions	p. 3
CHAPITRE II :	
Le sympathome embryonnaire dans la littérature médicale mondiale	p. 13
CHAPITRE III :	
Notre traitement du sympathome embryonnaire	p. 26
CHAPITRE IV :	
Les indications thérapeutiques	p. 31
Conclusions	p. 35
Bibliographie	p. 36
Addendum	p. 42

